

MS-TAUDIN RISKI OPTIKUSNEURIITTIPOTILAILLA: RASKAUDEN, SUURIANNOKSISEN KORTIKOSTEROIDIHOIDON JA SELKÄYDINNESTEEN POIKKEAVUUKSIEN MERKITYS RISKIN ARVIOINNISSA

Minna Pentti
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Helmikuu 2014

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

PENTTI MINNA: MS-TAUDIN RISKI OPTIKUSNEURIITTIPOTILAILLA: RASKAUDEN, SUURIANNOKSISEN KORTIKOSTEROIDIHOIDON JA SELKÄYDINNESTEEN POIKKEAVUUKSIEN MERKITYS RISKIN ARVIOINNISSA

Kirjallinen työ, 20 s.
Ohjaaja: LT Marja-Liisa Sumelahti
Tilastotieteiden konsultaatio: Heini Huhtala

Helmikuu 2014

Avainsanat: kliinisesti eriytynyt oireyhtymä, MS-tauti, oligoklonaaliset alajaokkeet, IgG-indeksi, kortikosteroidit, magneettikuva

Tausta: Selkäydinnesteen IgG-indeksin ja oligoklonaalisten alajaokkeiden (OCB) tiedetään liittyvän kohonneeseen MS-taudin riskiin optikusneuriitti(ON)potilailla. Raskauden merkitys ON-potilaiden MS-taudin riskiin on epäselvä. Kortikosteroidihoidon vaikutuksesta ON-potilaiden MS-tautiriskin on vähän tietoa.

Tavoite: Tavoitteena on arvioida ON-potilaiden selkäydinnestelöydösten, raskauksien sekä kortikosteroidihoidon merkitystä MS-tautiriskin ennustekijöinä.

Menetelmät: Aineisto koostui 79 ON-potilaasta. Tutkimuksessa arvioitiin selkäydinnesteen IgG-indeksin, OCB:n ja proteiinipitoisuuden sekä ON:a edeltäneiden ja seuranneiden, synnytyksiin johtaneiden raskauksien yhteyttä MS-tautidiagnoosiin. Lisäksi selvitettiin ON:n yhteydessä käytetyn kortikosteroidihoidon yhteyttä MS-taudin riskiin.

Tulokset: Selkäydinnesteen IgG-indeksi (hasardisuhde eli HR = 4,35, 95 %:n LV 2,13–8,86) ja OCB (HR = 14,90, 95 %:n LV 2,04–109,12) olivat yhteydessä suurentuneeseen MS-taudin riskiin. ON:n yhteydessä (HR = 0,53, 95 %:n LV 0,30–0,92) käytetty kortikosteroidihoito liittyi pienempään MS-taudin riskiin. Naisilla vähintään yksi synnytykseen johtanut raskaus ennen taudin ilmenemistä tai diagnoosia suojasi MS-taudilta (HR = 0,43, 95 %:n LV 0,22–0,85).

Johtopäätökset: IgG-indeksin ja OCB:n yhteys suurentuneeseen MS-taudin riskiin on linjassa useiden aiempien tutkimusten kanssa. Kortikosteroidihoidon MS-taudilta suojaava vaikutus ON-potilailla vaatii lisätutkimuksia. Vähintään yksi synnytykseen johtanut raskaus ennen MS-taudin diagnoosia näytti suojaavan ON-potilaita MS-taudilta.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
MS-TAUTI IMMUNOLOGISENA SAIRAUTENA	1
MS-TAUDIN JA OPTIKUSNEURIITIN DIAGNOSTIIKKA	2
SELKÄYDINNESTENÄYTTEEN MERKITYS MS-TAUDISSA	3
MS-TAUDIN TUNNETUT ENNUSTEKIJÄT	4
MS-TAUDIN PAHENEMISVAIHEIDEN HOITO	5
TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	6
2 AINEISTO JA MENETELMÄT	6
AINEISTO	6
TILASTOMENETELMÄT	7
3 TULOKSET	7
MS-TAUDIN ENNUSTEKIJÄT	8
RASKAUS MS-TAUDIN ENNUSTEKIJÄNÄ	10
4 POHDINTA	12
LÄHTEET	16

1 JOHDANTO

1.1 MS-tauti immunologisena sairautena

MS-tauti on monioireinen ja etenemistavaltaan vaikeasti ennakoitava keskushermoston sairaus. Se on nuorten aikuisten yleisin vakava neurologinen sairaus. MS-taudin ensioireet ilmenevät keskimäärin 32 vuoden iässä ja diagnoosi varmistuu keskimäärin 37-vuotiaana. Naiset sairastuvat MS-tautiin miehiä useammin, mikä on vahvistettu myös suomalaisessa aineistossa, jossa sairastuneiden naisten ja miesten suhde oli 2,2. MS-taudin ilmaantuvuus oli Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella vuosina 1981–2010 6,7/100 000 henkilövuotta. (Holmberg ym. 2013.)

MS-taudissa autoreaktiivisia lymfosyytteja kulkeutuu veri-aivoesteen läpi keskushermostoon, mikä johtaa paikalliseen myeliini- ja aksonivaurioon. Alkuvaiheessa inflammaatio on ohimenevää ja myeliinin uusiutumista tapahtuu. Kliinisesti tauti ilmenee silloin erityisesti pahenemisvaiheina, joista toivutaan pääsääntöisesti hyvin. Taudin edetessä rappeutumismuutokset, kuten aksonikato ja gliioosi, lisääntyvät ja muuttuvat vallitseviksi. Myös kliiniset pahenemisvaiheet usein vähenevät, niistä toipuminen on epätäydellistä ja tauti alkaa edetä myös pahenemisvaiheiden välillä. (Compston ja Coles 2008.) Paikallisia vauriopesäkkeitä kehittyy MS-taudissa sekä valkeaan että harmaaseen aineeseen. Lisäksi diffuusio vauriota kehittyy myös normaalilta vaikuttavaan valkeaan aineeseen. (Filippi ym. 2012.)

MS-tauti voidaan jakaa kahteen päätyyppiin: aaltomaisesti etenevään sekä ensisijaisesti etenevään. Näistä yleisempään, aaltomaisesti etenevään muotoon liittyvät erityisesti taudin alkuvaiheessa pahenemisvaiheet, joissa uusi neurologinen oireisto tai vanhan oireiston äkillinen, selvä paheneminen kestää vähintään 24 tuntia (Berkovich 2013). Ensimmäistä pahenemisvaihetta kutsutaan kliinisesti eriytyneeksi oireyhtymäksi (KEO). Yleisimmin KEO viittaa vaurioon selkäytimessä (47 %), näköhermossa (21 %) tai aivorungossa (10 %) (Confavreux ja Vukusic 2006). Aaltomaisesti etenevään MS-tautiin on käytössä immunomodulatorinen lääkehoito, joka vähentää pahenemisvaiheiden määrää ja vaikeusastetta, hidastaa toimintakyvyn heikentymistä ja vähentää magneettikuvassa (MK) näkyviä MS-tautiin liittyviä muutoksia (IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993, Johnson ym. 2000, PRISMS Study Group 1998). Pahenemisvaiheita voidaan hoitaa suuriannoksisella kortikosteroidihoidolla. Kortikosteroidihoito nopeuttaa pahenemisvaiheen paranemista, mikä näkyy toimintakykyä kuvaavien EDSS-pisteiden pienenemisenä ja MK-

muutosten vähenemisenä (Oliveri ym. 1998). Ajan myötä aaltomaisesti etenevä MS-tauti muuttuu toissijaisesti eteneväksi, jolloin tauti etenee ilman pahenemisvaiheita, eikä immunomoduloiva lääkitys enää hidasta toimintakyvyn heikkenemistä (Mantia ym. 2013). Ensisijaisesti etenevää tautimuotoa sairastaa noin 10 % MS-tautipotilaista. Siinä oireisto etenee ilman pahenemisvaiheita taudin alusta lähtien, eikä siihen ei ole tällä hetkellä tarjolla taudinkulkuun vaikuttavia lääkehoitoja. (Leary ja Thompson 2005.)

Optikusneuriitti (ON) on näköhermon äkillinen, tulehduksellinen sairaus, joka alkaa tyypillisesti toisen silmän äkillisenä näön alenemisena, värinäön heikkenemisenä ja silmän liikekipuna. Toipuminen alkaa yleensä muutaman viikon kuluessa oireiden alusta ja yli 90 %:lla näkökyky palautuu hyvin. ON esiintyy useimmiten nuorilla aikuisilla ja on naisilla yleisempi kuin miehillä. (Toosy ym. 2014.) ON-potilaiden riski sairastua MS-tautiin 10–20 vuoden seurannassa on tutkimusten mukaan 38–65 % (Beck ym. 2003, Fisniku ym. 2008, Optic Neuritis Study 2008).

1.2 MS-taudin ja optikusneuriitin diagnostiikka

MS-taudin diagnoosi perustuu keskushermoston ajallisen ja paikallisen hajapesäkkeisyyden osoittamiseen. Vuonna 1983 julkaistuja Poserin kriteerejä käytettiin MS-taudin diagnosointiin vuoteen 2001 saakka, jolloin julkaistiin ensimmäiset McDonaldin kriteerit (McDonald ym. 2001). Poserin kriteereissä keskeisessä asemassa olivat poikkeavat löydökset neurologisessa sekä neurofysiologisissa tutkimuksissa ja oligoklonaalisten alajaokkeiden (OCB) esiintyminen selkäydinnesteessä (Poser ym. 1983). Vuonna 2001 julkaistut McDonaldin kriteerit toivat diagnostiikkaan mukaan magneettikuvan (MK), jolloin selkäydinnesteen merkitys diagnostiikassa väheni (McDonald ym. 2001). McDonaldin kriteereihin tehtiin muutoksia vuonna 2005 ja 2010 (Polman ym. 2005, Polman ym. 2011). Nykyisin käytössä olevissa vuoden 2010 diagnostisissa kriteereissä selkäydinnestelöydöksillä on diagnostisena tutkimuksena merkitystä vain primaaristi etenevän MS-taudin diagnostiikassa. Useimmiten varmaan diagnoosiin päästään kliinisten löydösten ja MK-löydösten perusteella. McDonaldin kriteerien käyttämisen MS-taudin diagnostiikassa on arvioitu johtavan mahdollisesti ylidiaagnostiikkaan etenkin silloin, kun diagnoosi perustuu yhteen pahenemisvaiheeseen ja MK-löydöksiin (Zipoli ym. 2009).

ON:n diagnoosi on kliininen ja perustuu tarkkaan anamneesiin ja potilaan huolelliseen tutkimiseen. Potilaan tutkii silmälääkäri ja yleensä myös neurologi. Perustutkimuksiin kuuluu selkäydinnestetutkimus ja aivojen MK. Selkäytimen MK-tutkimusta ja/tai VEP-tutkimusta käytetään yleensä silloin, kun selkäydinnestetutkimus ja aivojen MK jäävät normaaleiksi.

Tärkeimmät erotusdiagnostiset vaihtoehdot ovat neuroborrelioosi, neuromyelitis optica, akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti sekä systeemisairauksista sarkoidoosi, sidekudostaudit ja vaskuliitit. Borreliosiepäilyssä tutkitaan seerumin ja selkäydinnesteen borreliavasta-aineet ja neuromyelitis opticaa epäiltäessä seerumin akvaporini 4 -vasta-aineet. Sarkoidoosiepäilyssä tutkitaan keuhkokuva ja seerumin ACE-arvo ja systeemisiä autoimmuunisairauksia epäiltäessä tumavasta-aineet. (Abou Zeid ja Bhatti 2008, Toosy ym. 2014.) Joissakin tapauksissa MS-taudin diagnoosi voidaan asettaa jo ON:n yhteydessä tehdyn MK:n perusteella (Polman ym. 2011).

1.3 Selkäydinnestenäytteen merkitys MS-taudissa

Selkäydinnesteanalyysi suositellaan tehtäväksi MS-tautia epäiltäessä, koska sillä on merkitystä keskushermoston tulehduspatologian varmistamisessa, erotusdiagnostiikassa ja primaaristi etenevän MS-taudin diagnostiikassa (Freedman ym. 2005). Selkäydinnesteen tutkimisen yleisyys KEO-potilailla vaihtelee suuresti eri puolilla maailmaa. Suomalaisessa aineistossa selkäydinnesteanalyysi oli tehty 92 %:lle potilaista, joilla todettiin MS-tauti vuosina 2001–2010 (Holmberg ym. 2013).

Selkäydinnestenäytteestä voidaan tutkia mm. proteiinipitoisuus, IgG-indeksi ja oligoklonaaliset IgG:n alajaokkeet (OCB). Selkäydinnesteen proteiinipitoisuus on normaalisti alle 0,45 g/l. Kohonnut proteiinipitoisuus kertoo veri-aivoesteen vauriosta, jolloin seerumista kulkeutuu proteiineja selkäydinnesteeseen ja suurentunut IgG-indeksi kertoo siitä, mikä osuus selkäydinnesteen IgG:stä on keskushermostoperäistä ja mikä osuus on vuotanut veri-aivoesteen läpi seerumista. IgG-indeksi lasketaan jakamalla selkäydinnesteen ja seerumin IgG:n suhde selkäydinnesteen ja seerumin albumiinin suhteella. IgG-indeksin arvo yli 0,70 viittaa intratekaaliseen IgG-synteesiin ja immunologiseen aktivaatioon. Oligoklonaaliset alajaokkeet määritetään vertaamalla samanaikaisesti otettujen selkäydinneste- ja seeruminäytteiden IgG-vyöhykkeitä isoelektrisellä fuksoinnilla. Positiivinen tulos edellyttää vähintään kahta oligoklonaalista pelkästään selkäydinnesteessä esiintyvää alajaketta. Myös positiivinen OCB kertoo intratekaalisesta IgG-synteesistä ja immunologisesta aktivaatiosta. (Deisenhammer ym. 2006, Freedman ym. 2005.)

Herkin MS-tautiin liittyvä selkäydinnestelöydös on oligoklonaaliset alajaokkeet isoelektrisessä fuksoinnissa. Löydös ei kuitenkaan ole spesifinen MS-taudille vaan voi liittyä muihinkin keskushermoston tulehdusreaktioihin, kuten virusenkefaliitteihin, meningiitteihin, neuromyelitis opticaan ja harvemmin esimerkiksi kasvaimiin (Bourahoui ym. 2004). Myös kohonnut IgG-indeksi liittyy usein MS-tautiin, mutta se ei ole yhtä herkkä kuin OCB. Selkäydinnestelöydösten tulkinnassa

on tärkeää huomioida myös muut rutiininomaisesti tutkittavat testit, kuten selkäydinnesteen proteiini-, glukoosi- ja laktaattipitoisuus, joiden poikkeamat viittaavat usein muihin erotusdiagnostisiin vaihtoehtoihin. Mikäli löydökset jäävät epävarmoiksi, mutta MS-tautiepäily on vahva, suositellaan tutkimus tarvittaessa toistettavaksi. (Andersson ym. 1994, Freedman ym. 2005.)

MK otetaan nykyään joka tapauksessa aina MS-tautia epäiltäessä, joten selkäydinnesteenäytteen olisi tuotava MK:aan verrattuna lisäarvoa diagnostiikkaan tai taudinkulun ennustamiseen. Usein selkäydinnesteenäytteestä on hyötyä erotusdiagnostiikassa. Esimerkiksi neuromyelitis opticassa todetaan selkäydinnesteessä useimmiten enemmän pleosytoosia ja harvemmin OCB:ita kuin MS-taudissa (Abou Zeid ja Bhatti 2008). Koska MK ja OCB ovat viime vuosikymmeninä olleet keskeisimmät parakliiniset löydökset MS-taudin diagnostiikassa, on niiden merkitystä MS-taudin ennustekijöinä arvioitu ON- ja muilla KEO-potilailla useissa eri tutkimuksissa.

Monissa tutkimuksissa OCB on osoittautunut KEO-potilailla hyvin herkäksi MS-taudin ennustekijäksi, mutta tarkkuus on ollut melko matala (Söderström ym. 1998, Tintore ym. 2008). OCB:n kliininen merkitys vaikuttaisi olevan suurin erotusdiagnostiikassa ja epävarmoissa tilanteissa sekä niillä potilailla, joiden MK on normaali. Mikäli sekä MK että OCB ovat negatiivisia, on MS-taudin kehittymisen riski vain 0-4 % (Cole ym. 1998, Söderström ym. 1998, Tintore ym. 2008).

1.4 MS-taudin tunnetut ennustekijät

Sekä ON- että muilla KEO-potilailla tärkein yksittäinen MS-taudin ennustekijä on MK:ssa näkyvät, demyelinoivaan tautiin sopivat muutokset (Ghezzi ym. 1999, Jin ym. 2003, Miller ym. 2012, Optic Neuritis Study 2008). Selkäydinnesteen OCB:n on useissa tutkimuksissa todettu liittyvän suurentuneeseen MS-taudin riskiin (Miller ym. 2012, Söderström ym. 1998, Tintore ym. 2008). Myös nuoren iän, naissukupuolen, tupakoinnin, D-vitamiinin puutteen, sairastetun Epstein-Barr-virusinfektion ja selkäydinnesteen IgG-vasta-aineiden vesirokkoa, tuhkarokkoa tai vihuriokkoa vastaan on todettu joissakin tutkimuksissa olevan yhteydessä suurentuneeseen MS-taudin riskiin (Jin ym. 2003, Miller ym. 2012). Eräässä tutkimuksessa muilla ennustekijöillä oli kuitenkin vaikutusta ainoastaan silloin, kun MK oli normaali (Optic Neuritis Study 2008). ON-potilailla on muita KEO-potilaita pienempi riski sairastua MS-tautiin, mutta tämä näyttäisi selittyvän sillä, että ON-potilaista pienemmällä osuudella on MS-tautiin viittaavia MK-löydöksiä. Kun verrattiin ON- ja muita KEO-potilaita, joilla kaikilla oli poikkeava MK, ei MS-tautiin sairastumisen riskissä ollut eroa (Tintore ym. 2005).

Monilla MS-tautia sairastavilla naisilla lasten saaminen on ajankohtaista sairauden aikana. Aaltomaista MS-tautia sairastavilla on todettu taudin aktiivisuuden väheneminen raskauden aikana, etenkin kolmannella raskauskolmanneksella, ja lievä taudin aktiivisuuden lisääntyminen synnytyksen jälkeisten kolmen kuukauden aikana (Confavreux ym. 1998). Taudin aktiivisuuden vähenemisen ajatellaan liittyvän raskaudenaikaiseen immunomodulaatioon sekä kortisoli-, estrogeeni- ja progesteronipitoisuuksien lisääntymiseen. Heti synnytyksen jälkeen kortisoli-, estrogeeni- ja progesteronipitoisuudet pienenevät rajusti, mihin liittyy taudin aktiivisuuden lisääntyminen (Elovaara ja Kuusisto 2003.) Erään tutkimuksen mukaan MS-tautia sairastavilla raskaudet hidastavat taudinkulkua pitkällä aikavälillä (D'hooghe ym. 2012), mutta toisten tutkimusten mukaan raskauksilla ei ole pitkän aikavälin vaikutusta taudinkulkuun (Koch ym. 2009, Ramagopalan ym. 2012) . Kun MS-tautia sairastaville, ei raskaana oleville naisille annettiin estriolia niin, että seerumin estriolipitoisuus vastasi raskaana olevien estriolipitoisuutta, todettiin tehostuvien MK-muutosten vähenevän estriolihoitoa aikana ja palaavan hoitoa edeltävälle tasolle puolen vuoden kuluessa hoidon lopettamisesta (Sicotte ym. 2002). Synnyttämättömillä naisilla on todettu suurempi riski sairastua MS-tautiin verrattuna synnyttäneisiin naisiin. Iän mukana synnyttämättömyyden ja MS-taudin yhteys kasvaa. (D'hooghe ym. 2012, Runmarker ja Andersen 1995) Eräässä tutkimuksessa seurattiin naispotilaita, joilla oli todettu radiologisesti eriytynyt oireyhtymä eli sattumalöydöksenä MK:ssa MS-tautiin viittaavat muutokset. Seuranta-aikana raskaana olleet saivat ensimmäisen neurologisen pahenemisvaiheen keskimäärin aikaisemmin kuin muut. Aineisto oli kuitenkin hyvin pieni, eikä mahdollisia sekoittavia tekijöitä otettu huomioon. (Lebrun ym. 2012.)

1.5 MS-taudin pahenemisvaiheiden hoito

Kortikosteroideilla on useita anti-inflammatorisia ja immunosuppressiivisia vaikutuksia. MS-taudin pahenemisvaiheissa ja ON:ssa suuriannoksinen, suonensisäinen kortikosteroidihoito nopeuttaa oireiden korjautumista, minkä ajatellaan johtuvan lähinnä siitä, että kortikosteroidit hillitsevät aivokudoksen turvotusta ja korjaavat vaurioitunutta veri-aivoestettä. Niiden vaikutukset ovat kuitenkin suhteellisen lyhytkestoisia ja riippuvat kortikosteroidin annoksesta ja hoidon kestosta. MS-taudin pahenemisvaiheiden yhteydessä kortikosteroidihoitoa käytetään, jos pahenemisvaihe on hankala eli heikentää selvästi liikunta- tai toimintakykyä. ON-potilaille, joilla ei ole todettu MS-tautia, kortikosteroidihoitoa suositellaan ainoastaan silloin, jos ON on vaikea tai molemminpuolinen ja harkinnan mukaan silloin, kun MK:n perusteella todetaan suurentunut riski sairastua MS-tautiin. (Elovaara ja Pirttilä 2000.) Mikäli kortikosteroidihoidolle ei saada vastetta, on pahenemisvaiheen

hoidossa mahdollista kokeilla myös plasmanvaihtoa tai suonensisäistä immunoglobuliinihoitoa (Toosy ym. 2014).

ON:n yhteydessä annetun suuriannoksisen, suonensisäisen kortikosteroidihoidon on yhdessä tutkimuksessa todettu vähentävän MS-tautiin sairastumisen riskiä kahden vuoden seurannassa. Tutkimuksesta oli poissuljettu potilaat, joilla todettiin varma tai todennäköinen MS-tauti heti tutkimuksen alussa. Erityisesti MS-tautiin sairastumisen riskin todettiin vähentyneen niillä, joilla oli alkuvaiheessa MS-tautiin viittaavia MK-muutoksia. (Beck ym. 1993.)

1.6 Tutkimuksen tavoitteet

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko selkäydinnesteen poikkeavilla löydöksillä, kuten suurentuneilla proteiinipitoisuudella tai IgG-indeksillä tai oligoklonalisilla alajaokkeilla merkitystä optikusneuriittipotilaiden MS-tautiriskin ennustekijöinä. ON:n yhteydessä käytetyn kortikosteroidihoidon yhteydestä MS-tautiriskiin ON-potilailla ei ole juurikaan tietoa, joten myös sitä arvioitiin. Lisäksi tutkittiin, vaikuttavatko naisilla ON:a edeltävät tai seuraavat raskaudet riskiin sairastua MS-tautiin.

2 TUTKIMUSMENETELMÄT

2.1 Aineisto

Tutkimus oli retrospektiivinen, analyttinen kohorttitutkimus. Kaikki Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella asuvat potilaat, joilla epäillään optikusneuriittia tai MS-tautia, tutkitaan Tampereen yliopistollisen sairaalan neurologian poliklinikalla.

Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella asui vuoden 2010 lopussa 485 911 ihmistä. Aineisto kerättiin Tampereen yliopistollisen sairaalan poistoilmoitusrekisteristä käymällä läpi kaikkien 1.1.1990–31.12.2010 diagnoosin H46 (optikusneuriitti), G35 (MS-tauti) tai G37.9 (morbus demyelinans) saaneiden potilaiden potilastiedot. Mukaan otettiin kyseisellä aikavälillä optikusneuriitin sairastaneet potilaat, joilla ei ollut aikaisempia MS-tautiin viittaavia oirejaksoja tai MS-tautidiagnoosia. Potilaille oli tehty optikusneuriitin yhteydessä silmälääkärin ja neurologin

tutkimukset. Aineistossa oli 79 potilasta. Osalla potilaista diagnosoitiin seuranta-aikana MS-tauti. MS-taudin diagnoosi perustui ajankohdasta riippuen joko Poserin tai McDonaldin kriteereihin. Aineiston keräämiseen ja analysointiin oli Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitoksen sekä eettisen toimikunnan lupa.

Tilastollista analyysia varten potilaista kerättiin potilasasiakirjoista tietoa optikusneuriittiin sairastumisen ajankohdasta, mahdollisen MS-taudin diagnoosiajankohdasta, seurannassa MS-tautiin sairastuneiden EDSS-pisteistä vuonna 2010, selkäydinnestelöydöksistä, magneettikuvalöydöksistä, VEP-tutkimuksesta, seuranta-aikana pahenemisvaiheiden yhteydessä käytetyistä kortisonihoidoista sekä synnytykseen johtaneista raskauksista ennen ja jälkeen ensimmäisen optikusneuriitin.

2.2 Tilastomenetelmät

Aineisto analysoitiin SPSS 20-ohjelmalla. Coxin mallilla ja Kaplan-Meier -menetelmällä arvioitiin sukupuolen, ON:iin sairastumisiän, selkäydinnesteen poikkeavan proteiinipitoisuuden, IgG-indeksin ja OCB:n sekä ON:n yhteydessä käytetyn kortikosteroidihoidon merkitystä MS-taudin ennustekijöinä. Naisilla arvioitiin Coxin mallilla ja Kaplan-Meier -menetelmällä myös taudinkulun eri vaiheissa koettujen synnytykseen johtaneiden raskauksien merkitystä MS-taudin ennustekijöinä.

3 TULOKSET

Taulukossa 1 on esitetty aineiston potilaiden perustiedot. Aineistossa oli 79 potilasta, jotka sairastivat ON:n 1.1.1990–31.12.2010. Naisten ja miesten suhde (N/M-suhde) oli 2,4. Potilaiden keski-ikä ON:iin sairastuessa oli 31,7 vuotta ja MS-tautiin sairastuneilla diagnostinen viive oli keskimäärin 1,4 (vaihteluväli 0-13,7) vuotta. 49 (62,0 %) potilasta sai ON:n yhteydessä suonensisäisen, suuriannoksisen metyyliiprednisolonihoitoa (kortikosteroidihoito). Taulukossa 2 kuvataan aineiston potilaille tehty diagnostiset tutkimukset. Selkäydinnestenäyte ja MK oli otettu lähes kaikilta aineiston potilailta. Tutkimusten tulokset olivat poikkeavia lähes kaikilla MS-tautiin sairastuneilla. Selkäydinnestenäytteistä 80,8 % oli otettu optikusneuriitin yhteydessä ja loput keskimäärin 3,9 (vaihteluväli 1-12) vuoden kuluttua optikusneuriitista.

Taulukko 1. Potilaiden perustiedot.

Naiset/miehet	56/23
N/M-suhde	2,4
Ikä vuosissa ON:iin sairastumisvuonna keskiarvo \pm SD (vaihteluväli)	31,7 \pm 10,6 (10–66)
Diagnoosi	
KEO	29 (36,7 %)
MS-tauti	50 (63,3 %)
Diagnostinen viive vuosissa MS-potilailla mediaani (vaihteluväli)	1,4 (0-13,7)
Kortikosteroidihoito ON:n yhteydessä	49 (62,0 %)

ON = optikusneuriitti, KEO = kliinisesti eriytynyt oireyhtymä

Taulukko 2. Potilaille tehtyt diagnostiset tutkimukset.

	tutkimus tehty		poikkeavia	
	n	%	n	% tutkituista
Koko aineisto	79			
MK	73	92,4	57	78,1
selkäydinneste	75	94,9	59	78,7*
MS-tautiin sairastuneet	50			
MK	48	96,0	48	100
selkäydinneste	48	96,0	47	97,9*

MK = magneettikuva.

*Selkäydinnesteanalyysi katsottiin poikkeavaksi, mikäli siinä todettiin kohonnut IgG-indeksi, oligoklonaaliset alajaokkeet tai molemmat.

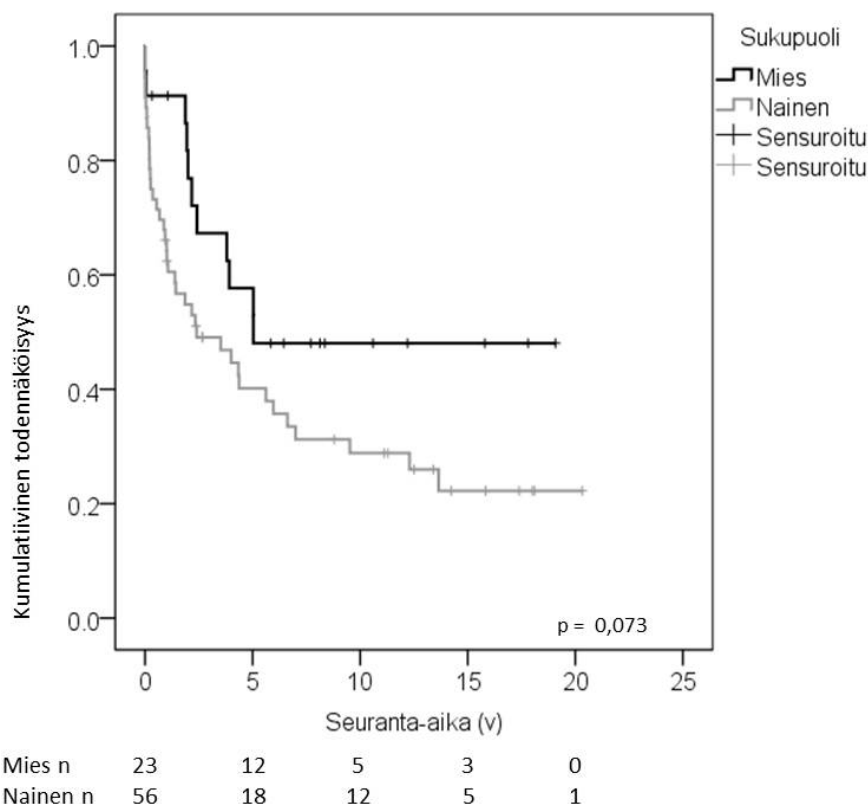
3.1 MS-taudin ennustekijät

Taulukossa 4 esitetään Coxin mallilla lasketut hasardisuhteet sekä niiden 95 %:n luottamusvälit eri MS-taudin ennustekijöille. Naisista 39 (69,6 %) ja miehistä 11 (47,8 %) sairastui seuranta-aikana MS-tautiin. Naisista 50 % oli sairastunut MS-tautiin 2,4 seurantavuoden jälkeen ja miehistä 50 % oli sairastunut 5,0 seurantavuoden jälkeen. Sukupuoli ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä MS-tautiin sairastumiseen (kuva 1). Ikä ON:iin sairastumishetkellä ei ollut yhteydessä MS-taudin riskiin. Selkäydinnestelöydöksistä proteiinipitoisuudella ei ollut yhteyttä MS-tautiin, mutta kohonnut IgG-indeksi ja OCB lisäsivät riskiä sairastua MS-tautiin. ON:n yhteydessä käytetty kortikosteroidihoito liittyi vähäisempään MS-taudin riskiin. ON:n yhteydessä kortikosteroidihoidon saaneista 50 % oli sairastunut MS-tautiin 6,0 seurantavuoden jälkeen. Niistä, jotka eivät saaneet kortikosteroidihoitoa ON:n yhteydessä, 50 % oli sairastunut MS-tautiin jo 2,0 seurantavuoden jälkeen (kuva 2). Iän huomioon ottaminen ei oleellisesti vaikuttanut tuloksiin. Pearsonin χ^2 -testissä OCB:lla ei ollut yhteyttä kortikosteroidihoidon saamiseen ($p = 0,094$) tai raskauksiin ennen ON:a ($p = 0,378$), raskauksiin ON:n ja MS-diagnoosin välillä ($p=0,500$) tai vähintään yhteen raskauteen ennen MS-diagnoosia ($p = 0,827$).

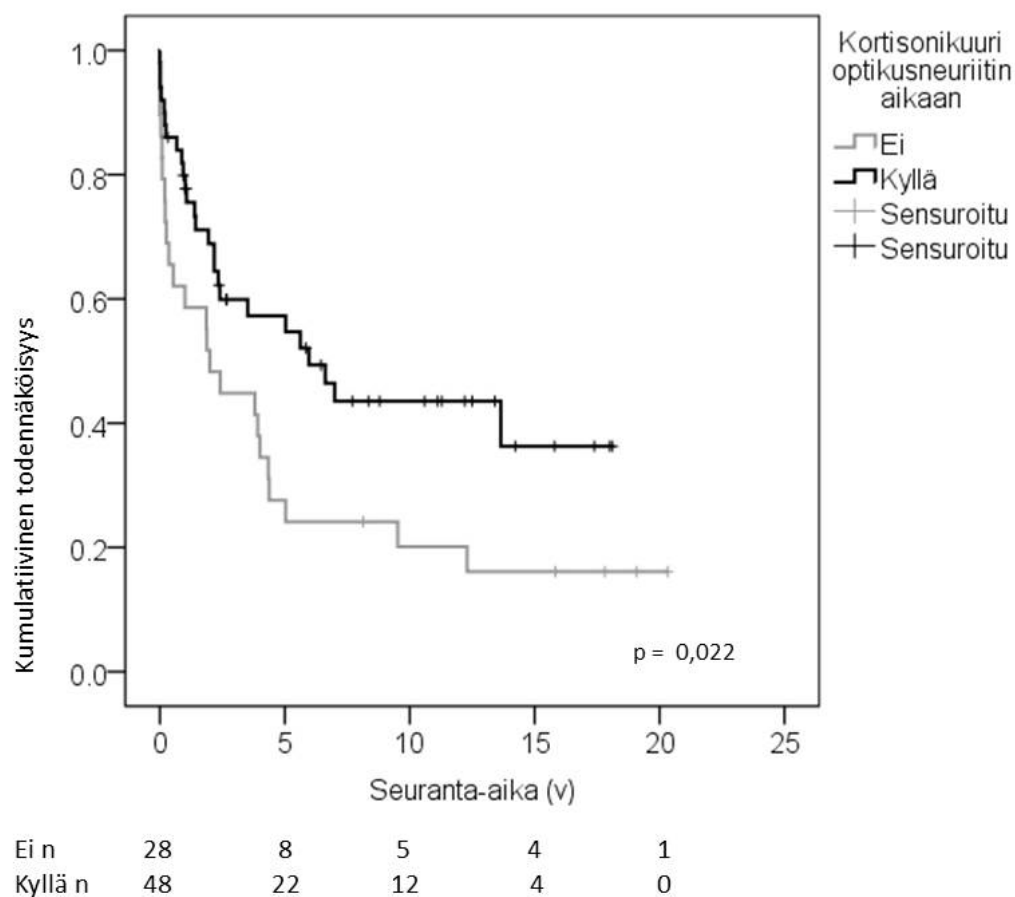
Taulukko 4. ON-potilaiden MS-taudin ennustekijät Coxin mallin mukaan.

	Ilman vakiointia		Ikävakioituna	
	HR	95 %:n LV	HR	95 %:n LV
Naissukupuoli	1,83	0,93–3,57	1,69	0,86–3,33
Ikä	0,97	0,95–1,00		
Selkäydinnestelöydökset				
Proteiinipitoisuus >0,45 g/l	0,70	0,33–1,50	0,95	0,42–2,15
IgG-indeksi >0,7	4,35	2,13–8,86	4,00	1,94–8,23
OCB +	14,90	2,04–109,12	13,22	1,80–96,99
Kortikosteroidihoito ON:n yhteydessä	0,53	0,30–0,92	0,57	0,33–1,00
Raskaudet ennen ON:a	0,70	0,52–0,94	0,70	0,49–0,99
Raskaudet välillä ON-MS-dg	0,49	0,21–1,19	0,37	0,15–0,92
Raskaudet ennen MS-dg:a (ennen ON:a ja/tai välillä ON-MS-dg)	0,63	0,46–0,86	0,63	0,45–0,88
Vähintään 1 raskaus ennen MS-dg:a	0,43	0,22–0,85	0,48	0,24–0,96

HR = hasardisuhde, LV = luottamusväli, OCB + = oligoklonaaliset alajaokkeet, ON = optikusneuriitti, MS-dg = MS-taudin diagnoosi.



Kuva 1. Optikusneuriittitapausten MS-taudin riski sukupuolittain. Kumulatiivinen todennäköisyys olla sairastumatta MS-tautiin (Kaplan-Meier – selviytymisanalyysi) sukupuolen mukaan. Sukupuolten välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. N-luvut kuvaavat sairastumisriskissä olevien määrää.



Kuva 2. Optikusneuriitti, kortikosteroidihoito ja MS-taudin riski. Optikusneuriitin yhteydessä käytetyn kortikosteroidihoidon vaikutus todennäköisyyteen olla sairastumatta MS-tautiin (Kaplan-Meier – selviytymisanalyysi). Optikusneuriitin yhteydessä kortikosteroidihoidon saaminen suoja-
MS-tautiin sairastumiselta. N-luvut kuvaavat sairastumisriskissä olevien määrää.

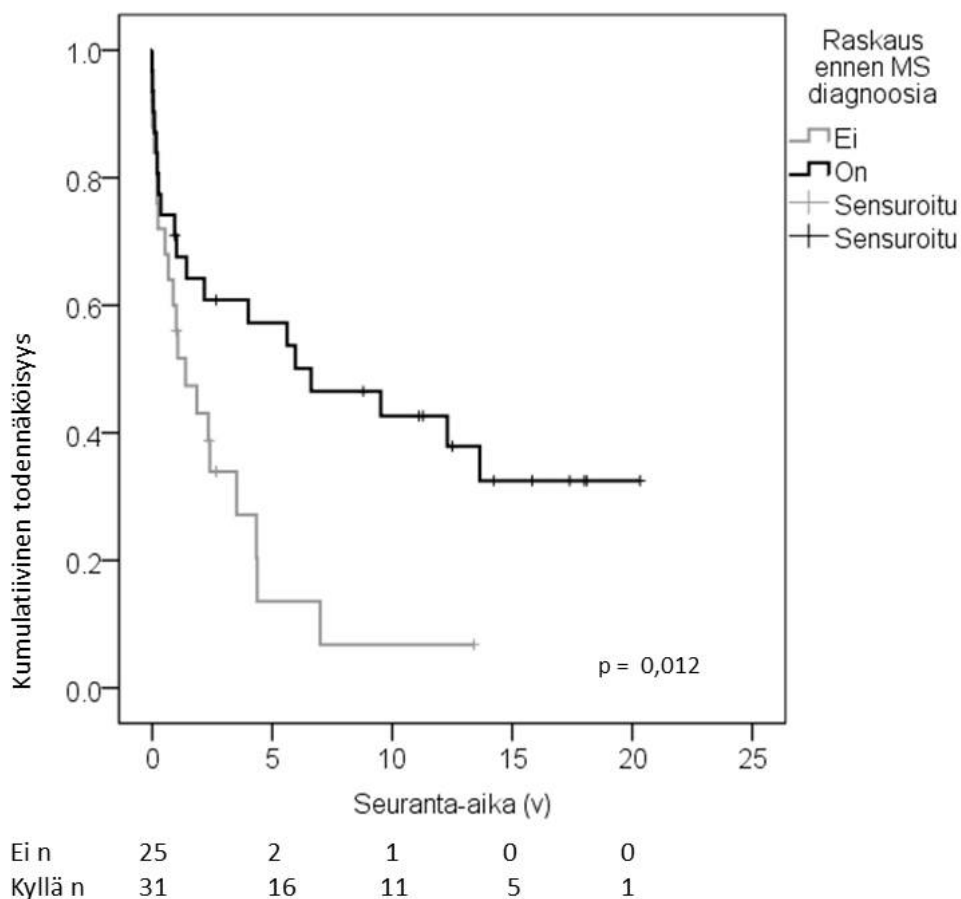
3.2 Raskaus MS-taudin ennustekijänä

Noin kahdella kolmasosalla ($n = 38$, 67,9 %) aineiston naispotilaista oli ollut seuranta-ajan loppuun mennessä vähintään yksi synnytykseen johtanut raskaus. Taulukossa 2 on kuvattu taudinkulun eri vaiheissa raskaana olleiden lukumäärät sekä keski-ikä ensimmäisen synnytykseen johtaneen raskauden aikana. Keski-ikä ensimmäisen raskauden aikana oli oleellisesti sama riippumatta siitä, oliko ensimmäinen raskaus ollut ennen ON:a vai sen jälkeen. ON:a ja MS-tautidiagnoosia edeltäneet, synnytykseen johtaneet raskaudet näyttivät suojaavan MS-tautiin sairastumiselta (kuva 3, taulukko 4). Niistä naisista, jotka eivät olleet olleet kertaakaan raskaana ennen MS-tautidiagnoosin varmistumista, 50 % oli sairastunut MS-tautiin 1,4 seurantavuoden jälkeen. Niistä, jotka olivat olleet vähintään kerran raskaana ennen MS-tautidiagnoosia, 50 % oli sairastunut MS-tautiin 6,6 seurantavuoden jälkeen (kuva 3). Iän huomioon ottaminen ei vaikuttanut tuloksiin oleellisesti.

Taulukko 2. Raskaudet naisilla

	n	% naisista	
Raskaudet			
Ennen MS-dg:a	31	55,4	
Ennen ON:a	26	46,4	
Välillä ON-MS-dg	7	12,5	
MS-dg:n jälkeen	14	25,0	
Ei raskauksia	18	32,1	
Ikä 1. raskauden aikaan	keskiarvo	keskihajonta	vaihteluväli
Kaikki raskaana olleet	26,4	5,1	16–37
1. raskaus ennen ON:a	26,2	4,5	16–34
1. raskaus ON:n jälkeen	26,7	6,1	17–37

MS-dg = MS-taudin diagnoosi, ON = optikusneuriitti. Luvut kuvaavat sitä, kuinka monella aineiston naisista on ollut kussakin sairauden vaiheessa vähintään yksi synnytykseen johtanut raskaus.



Kuva 3. Optikusneuriitti, kaikki raskaudet ja MS-tautiriski. Raskauden merkitys todennäköisyyteen olla sairastumatta MS-tautiin (Kaplan-Meier – selviytymisanalyysi). Vähintään yksi synnytykseen johtanut raskaus ennen MS-tautiin sairastumista suojasi MS-tautiin sairastumiselta verrattuna niihin naisiin, jotka eivät olleet ennen MS-tautiin sairastumista raskaana. N-luvut kuvaavat sairastumisriskissä olevien määrää.

4 POHDINTA

Aineisto kerättiin Tampereen yliopistollisen sairaalan poistoilmoitusrekisteristä. Tampereen yliopistollisessa sairaalassa tutkitaan kaikki Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella asuvat, joilla epäillään ON:a tai MS-tautia, joten aineisto kuvaa kattavasti koko sairaanhoitopiirin alueen ON-potilaita. Aineiston tiedot kerättiin potilasasiakirjoista ja diagnoosit perustuivat neurologin ja silmälääkärin tutkimuksiin. Selkäydinnesteinäyte ja MK oli otettu lähes kaikilta aineiston potilailta, joten diagnostista tarkkuutta voidaan pitää hyvänä.

Naisten ja miesten suhde oli 2,4, mikä vastaa yleistä käsitystä siitä, että ON on naisilla yleisempi kuin miehillä. Holmbergin ym. (2013) tutkimuksessa MS-tautipotilaiden N/M-suhde Pirkanmaan, Seinäjoen ja Vaasan alueilla oli 2,2 eli hyvin lähellä tämän aineiston ON-potilaiden N/M-suhdetta. ON-potilaista 50 (63,3 %) sai seuranta-aikana MS-taudin diagnoosin, mikä vastaa muissa tutkimuksissa todettua 38–65 %:n riskiä sairastua MS-tautiin (Beck ym. 2003, Fisniku ym. 2008, Optic Neuritis Study 2008). MS-taudin diagnostisten viiveiden on havaittu lyhentyneen MK:n lisääntyneen käytön ansiosta. Tässä ON-aineistossa MS-taudin diagnostisen viiveen mediaani oli vain 1,4 vuotta, kun se kaikilla MS-potilailla oli vuosina 1981–2010 2,0 vuotta. (Holmberg ym. 2013.) Sukupuolella tai ON:iin sairastumisiällä ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä MS-taudin riskiin.

MS-tautia sairastavilla selkäydinnesteen proteiinipitoisuus on useimmiten normaali tai korkeintaan lievästi koholla (Komori ym. 2012, Siritho ja Freedman 2009). Tässäkin tutkimuksessa suurimmalla osalla potilaista selkäydinnesteen proteiinipitoisuus oli normaali eikä proteiinipitoisuudella ollut yhteyttä MS-tautiriskiin. Koholla oleva IgG-indeksi liittyi kohonneeseen MS-taudin riskiin (HR 4,35, 95 %:n LV 2,13–8,86). Toisaalta moni sairastui MS-tautiin, vaikka IgG-indeksi oli normaali. Tämä on linjassa monien aikaisempien tutkimusten kanssa (Siritho ja Freedman 2009, Stangel ym. 2013, Tumani ym. 2009). OCB oli myös selvästi yhteydessä kohonneeseen MS-taudin riskiin (HR 14,90, 95 %:n LV 2,04–109,12), mutta OCB oli yleinen löydös myös niillä, jotka eivät sairastuneet MS-tautiin. Löydös tarkoittaa sitä että näillä terveiksi luokitelluilla potilailla oli immunoglobuliinituotantoa intratekaalitallassa. OCB:n yhteys MS-taudin riskiin on todettu monessa aikaisemmassakin tutkimuksessa (Söderström ym. 1998, Tintore ym. 2008). Niistä potilaista, jotka sairastuivat MS-tautiin ja joilla OCB oli tutkittu, vain yhdellä

potilaalla ei todettu OCB:ita. Tämä tukee muissakin tutkimuksissa esitettyä ajatusta, että OCB:illa olisi kliinistä merkitystä erityisesti MS-taudin erotusdiagnostiikassa ja epäselvissä tapauksissa (Cole ym. 1998, Söderström ym. 1998, Tintore ym. 2008, Zipoli ym. 2009).

ON:n yhteydessä käytetyn suonensisäisen kortikosteroidihoidon on yhdessä tutkimuksessa todettu vähentävän MS-tautiin sairastumisen riskiä kahden vuoden seurannassa (Beck ym. 1993).

Tutkimuksesta oli poissuljettu potilaat, joilla todettiin varma tai todennäköinen MS-tauti heti tutkimuksen alussa. Erityisesti MS-tautiin sairastumisen riskin todettiin vähentyneen niillä, joilla oli alkuvaiheessa MS-tautiin viittaavia MK-muutoksia. (Beck ym. 1993.) Myös tässä aineistossa MS-tautiin sairastumisen riski oli pienempi (HR 0,53, 95 %:n LV 0,30–0,92) niillä, jotka olivat saaneet kortikosteroidihoidon ON:n yhteydessä. Iän huomioonottaminen tosin hieman heikensi yhteyttä (HR 0,57, 95 %:n LV 0,33–1,00). Kaplan-Meier – analyysissä ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero ($p = 0,022$) ja kortikosteroidihoidon saaneet sairastuivat MS-tautiin keskimäärin myöhemmin kuin ne, jotka eivät saaneet kortikosteroidihoitoa (50 % oli sairastunut 6,0 vuoden vs. 2,0 vuoden kuluttua), tulos oli merkittävä.

ON-potilaille kortikosteroidihoitoa suositellaan ainoastaan silloin, jos ON on vaikea tai molemminpuolinen ja harkinnan mukaan silloin, kun MK:n perusteella todetaan suurentunut riski sairastua MS-tautiin (Elovaara ja Pirttilä 2000). MS-tautipotilaiden ON:iin suositellaan kortikosteroidihoitoa silloin, kun näöntarkkuus heikkenee tasolle 0,5 tai sen alle (MS-tauti: Käypä hoito -suositus 2012). Todennäköisesti kortikosteroidihoidon saaneiden ON oli keskimäärin vaikeampi kuin niiden, jotka eivät saaneet kortikosteroidihoitoa. ON:n yhteydessä käytetyn kortikosteroidihoidon yhteys vähäisempään MS-taudin riskiin liittyy todennäköisesti kortikosteroidien anti-inflammatorisiin ja immunosuppressiivisiin vaikutuksiin. Toisaalta vaikutusten on todettu olevan melko lyhytkestoisia, joten on yllättävää, että ero ryhmien välillä säilyi yli 15 seurantavuoden ajan. Mikäli vahvasti MS-tautiin viittaavat MK-löydökset ovat lisänneet kortikosteroidihoidon antamista, on erityisen mielenkiintoista, että siitä huolimatta ryhmien välillä oli ero.

Raskauksien vaikutuksesta MS-tautiriskiin ON- tai muilla KEO-potilailla ei ole paljoa tietoa. Tässä tutkimuksessa ON-potilaiden synnytykseen johtaneet raskaudet sekä ennen ON:a että ON:n jälkeen suojasivat MS-tautiin sairastumiselta. Keski-ikä ensimmäisen synnytykseen johtaneen raskauden aikaan oli olennaisesti sama riippumatta siitä, oliko raskaus ennen ON:a vai sen jälkeen. Joillakin potilailla MS-diagnoosi varmistui nopeasti ON:n jälkeen. Tämä on saattanut vaikuttaa tuloksiin niin, että MS-tautiin sairastuneista harvempi ehti olla raskaana ON:n jälkeen ja ennen MS-

diagnoosin varmistumista kuin niistä, jotka eivät sairastuneet MS-tautiin. Korkea MS-tautiin sairastumisen riski on saattanut saada osan potilaista lykkäämään lasten hankkimista tai luopumaan siitä. Toisaalta myös ennen ON:a olleet synnytykseen johtaneet raskaudet suojaivat MS-taudilta ja tuolloin ainakaan edellä mainitut seikat eivät ole voineet vaikuttaa lasten hankkimiseen. Ennestään tiedetään, että raskauden aikana MS-taudin aktiivisuus vähenee, minkä ajatellaan liittyvän raskaudenaikaisiin hormonitoiminnan muutoksiin, erityisesti estrogeeni-, kortisoli- ja progesteronipitoisuuksien lisääntymiseen, sekä raskaudenaikaiseen immunomodulaatioon (Elovaara ja Kuusisto 2003.) Todennäköisesti raskauksien suojavaikutus ON-potilailla selittyy samoilla hormonitoiminnan muutoksilla ja immunomodulaatiolla.

MS-taudin immunomoduloivan lääkityksen on todettu vähentävän MS-taudin pahenemisvaiheita, hidastavan toimintakyvyn heikentymistä ja vähentävän MK:ssa näkyvien MS-plakkien määrää (MS-tauti: Käypä hoito -suositus 2012). Tutkimusten mukaan varhain aloitettu MS-taudin immunomoduloiva hoito viivästyttää MS-taudin kehittymistä ja vähentää MK:ssa näkyvien MS-plakkien määrää KEO-potilailla (Comi ym. 2001, Comi ym. 2009, Comi ym. 2012, Jacobs ym. 2000, Kappos ym. 2006). Kaikilla näiden tutkimusten KEO-potilailla oli todettu MK:ssa MS-tautiin viittaavia muutoksia. Kahden vuoden seurannassa lumehoitoa saaneista 38–45 %:lla oli diagnosoitu MS-tauti Poserin diagnostisten kriteerien mukaan ja 85–86 %:lla McDonaldin vuoden 2001 tai 2005 kriteerien mukaan (Comi ym. 2012, Kappos ym. 2006). Tämän tutkimuksen aineistossa puolestaan 37 % ON-potilaista oli saanut MS-taudin diagnoosin kahden ensimmäisen seurantavuoden aikana, mikä sopii siihen, että valikoimattoman ON-potilasryhmän ennuste on parempi kuin niiden, joilla todetaan alkuvaiheessa MS-tautiin sopivat MK-muutokset. Viiden vuoden seurannassa kahden vuoden viive immunomoduloivan hoidon aloittamisessa ei vaikuttanut KEO-potilailla merkitsevästi toimintakyvyn laskuun verrattuna KEO-potilaisiin, joilla immunomoduloiva hoito aloitettiin heti KEO:n yhteydessä (Kappos ym. 2009, Kinkel ym. 2006).

Tällä hetkellä suositus on, että immunomoduloivaa lääkitystä käytetään harkinnan mukaan silloin, kun MS-tautidiagnoosi on varmistunut (MS-tauti: Käypä hoito -suositus 2012). Mikäli KEO-potilaiden MS-tautiin sairastumista pystyttäisiin ennustamaan nykyistä paremmin, voisi suuren riskin KEO-potilaille olla järkevää aloittaa immunomoduloiva lääkitys jo ennen MS-taudin puhkeamista. Toisaalta uusien McDonaldin diagnostisten kriteerien myötä diagnostinen viive on selvästi lyhentynyt. Kahden vuoden seurannan jälkeen lumehoitoa saaneista KEO-potilaista, joilla oli todettu MS-tautiin viittaavia MK-muutoksia, 85–86 % täytti McDonaldin vuoden 2001 tai 2005 diagnostiset kriteerit, mutta vain 38–45 % täytti Poserin diagnostiset kriteerit (Comi ym. 2012, Kappos ym. 2006).

Potilaiden seuranta-aika vaihteli. On mahdollista, että osalle aineiston KEO-potilaista kehittyi MS-tauti seuranta-ajan päätyttyä. Pidempi seuranta-aika olisi saattanut vaikuttaa tuloksiin esimerkiksi niin, että selkäydinnestelöydösten, kortikosteroidihoidon tai raskauksien merkitys MS-taudin ennustekijöinä olisi ollut suurempi. Tätä on mahdollista selvittää jatkotutkimuksella. Toisaalta suurin osa MS-tautiin sairastuneista sai diagnoosin kahden ensimmäisen seurantavuoden aikana ja vain neljällä KEO-potilaalla seuranta-aika jäi alle kahteen vuoteen, joten voidaan olettaa, että suurimmalla osalla KEO-potilaista pidempi seuranta-aika ei olisi vaikuttanut lopulliseen diagnoosiin. Tilastomenetelminä käytetyt Kaplan-Meier -menetelmä ja Coxin malli ottavat myös seuranta-ajan huomioon.

Tämän tuloksen perusteella kortikosteroidihoitoa voisi olla syytä harkita ON-potilaille entistä herkemmin. Toisaalta varsinaista MS-taudin immunomoduloivaa hoitoa ei suositella ennen MS-taudin diagnoosin varmistumista. Mikäli kortikosteroidihoito ON:n yhteydessä viivästyttää MS-taudin diagnoosia, viivästyttää se myös immunomoduloivan hoidon aloittamista. Tämän merkityksestä MS-tautipotilaan toimintakyvyn laskuun ei ole vielä riittävästi tietoa.

On mahdollista, että suuriannoksisen kortikosteroidihoidon ja raskauksien immunomodulatorinen vaikutus kestää pidempään kuin on ajateltu. Se selittäisi tässä tutkimuksessa havaitun kortikosteroidihoidon ja raskauksien MS-taudilta suojaavan vaikutuksen. Tiedetään, että MS-taudin tautiprosessi alkaa jo ennen ensioireiden ilmaantumista ja on näyttöä siitä, että taudin varhaisessa, tulehduksellisessa vaiheessa immunomodulatorinen hoito on tehokkaampaa kuin taudinkulun myöhemmissä vaiheissa (Kieseier 2011, Wolinsky ym. 2007). Koska kortikosteroidien ja raskauksien vaikutus MS-taudin taudinkulkuun perustuu immunomodulaatioon, on mahdollista, että myös niiden vaikutus taudinkulkuun on erityisen voimakas taudin tulehduksellisessa vaiheessa.

Tutkimuksessa ei otettu huomioon monia mahdollisesti MS-taudin riskiin vaikuttavia tekijöitä, kuten tupakointia, D-vitamiinipitoisuutta ja sairastettuja infektioita. Myöskään MK-löydöksistä ei ollut käytettävissä yksityiskohtaista tietoa. Osalle potilaista aloitettiin MS-taudin diagnoosin jälkeen immunomoduloiva lääkehoito. Selkäydinnestelöydösten, kortikosteroidihoidon ja raskauksien pitkäaikaisia vaikutuksia MS-tautipotilaiden toimintakykyyn ei ollut mahdollista arvioida monien sekoittavien tekijöiden, erityisesti immunomoduloivan lääkehoidon, vuoksi.

Jatkossa olisi mielenkiintoista verrata tämän aineiston selkäydinnestelöydöksiä saman aineiston MK-löydöksiin tarkemmin, jotta nähtäisiin, tuoko selkäydinnesteen tutkiminen lisäarvoa

diagnostiikkaan suomalaisessa aineistossa. ON:n yhteydessä käytetyn kortikosteroidihoidon vaikutuksesta ON-potilaan taudinkulkuun olisi mahdollista saada lisätietoa satunnaistetulla, plasebokontrolloidulla, kaksoissokkoutetulla tutkimuksella. Myös raskauksien vaikutusta ON-potilaan taudinkulkuun olisi tarpeen tutkia lisää. Kortikosteroidihoidon ja raskauksien yhteisvaikutuksista ei myöskään ole tietoa. Kortikosteroidihoidon ja raskauksien pitkäaikaisvaikutuksista MS-tautipotilaan toimintakykyyn voisi saada lisätietoa tutkimuksella, jossa otettaisiin huomioon myös muut taudinkulkuun vaikuttavat tekijät, kuten MK-löydökset, selkäydinnestelöydökset sekä MS-taudin immunomoduloiva lääkitys.

Käytännön potilastyössä tutkimuksen tuloksia olisi mahdollista hyödyntää arvioitaessa ON-potilaan riskiä sairastua MS-tautiin. Jo ennestään tiedetään OCB:n lisäävän MS-taudin riskiä. ON:n yhteydessä käytetty kortikosteroidihoito näyttäisi suojaavan MS-taudilta. Tällä tiedolla saattaa olla merkitystä myös ON:n kortikosteroidihoidosta päätettäessä. Raskaudet näyttäisivät jopa suojaavan ON-potilasta MS-tautiin sairastumiselta, mikä voi olla raskautta suunnittelevalle potilaalle tärkeä tieto. Jos ON-potilaan MS-tautiin sairastumisen riski arvioidaan suureksi, mutta MS-taudin diagnoosia ei ole vielä mahdollista tehdä, on tärkeää neuvoa potilasta seuraamaan oireitaan sekä järjestää tarvittavat MK-kontrollit, jotta diagnoosi voidaan tehdä ja immunomoduloiva hoito aloittaa mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Tupakointi ja D-vitamiinin puute saattavat lisätä MS-tautiin sairastumisen riskiä, mutta varmaa tietoa niiden vaikutuksesta taudinkulkuun ei ole, joten potilaita tulisi ohjata yleisesti noudattamaan terveellisiä elämäntapoja.

LÄHTEET

Abou Zeid N ja Bhatti MT. Acute inflammatory demyelinating optic neuritis: evidence-based visual and neurological considerations. *Neurolog* 2008;14:207-23.

Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, ym. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:897-902.

Beck RW, Trobe JD, Moke PS, ym. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:944-9.

Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, ym. The Effect Of Corticosteroids For Acute Optic Neuritis On The Subsequent Development Of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 1993;329:1764-9.

Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2013;10:97-105.

- Bourahoui A, De Seze J, Gutierrez R, ym. CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur J Neurol* 2004;11:525-9.
- Cole SR, Beck RW, Moke PS, Kaufman DI ja Tourtellotte WW. The predictive value of CSF oligoclonal banding for MS 5 years after optic neuritis. Optic Neuritis Study Group. *Neurology* 1998;51:885-7.
- Comi G, De Stefano N, Freedman MS, ym. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurology* 2012;11:33-41.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, ym. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576-82.
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, ym. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1503-11.
- Compston A ja Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-17.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P ja Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998;339:285-91.
- Confavreux C ja Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129:606-16.
- Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, ym. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:913-22.
- D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, D'Hooghe T ja De Keyser J. Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2012;259:855-61.
- Elovaara I ja Pirttilä T. Kortikosteroidit multipeliskleroosin ja optikusneuriitin hoidossa. *Duodecim* 2000;116:1547-54.
- Elovaara I ja Kuusisto H. Naisen multipeliskleroosi. *Duodecim* 2003;119:2037 - 43.
- Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, ym. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet neurol* 2012;11:349-60.
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, ym. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:808-17.
- Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, ym. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005;62:865-70.
- Ghezzi A, Martinelli V, Torri V, ym. Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests. *J Neurol* 1999;246:770-5.

Holmberg M, Murtonen A, Elovaara I ja Sumelahti M. Increased Female MS Incidence and Differences in Gender-Specific Risk in Medium- and High-Risk Regions in Finland from 1981–2010. *Mult Scler Int* 2013. Art. No.:182516. DOI:10.1155/2013/182516.

IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.

Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, ym. Intramuscular Interferon Beta-1a Therapy Initiated during a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.

Jin YP, de Pedro-Cuesta J, Huang YH ja Söderström M. Predicting multiple sclerosis at optic neuritis onset. *Mult Scler* 2003;9:135-41.

Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, ym. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000;6:255-66.

Kappos L, Freedman MS, Polman CH, ym. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurology* 2009;8:987-97.

Kappos L, Polman CH, Freedman MS, ym. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-9.

Kieseier BC. The mechanism of action of interferon-beta in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011;25:491-502.

Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, ym. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66:678-84.

Koch M, Uyttenboogaart M, Heersema D, Steen C ja De Keyser J. Parity and secondary progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:676-8.

Komori M, Matsuyama Y, Nirasawa T, ym. Proteomic pattern analysis discriminates among multiple sclerosis-related disorders. *Ann Neurol* 2012;71:614-23.

Leary SM ja Thompson AJ. Primary progressive multiple sclerosis : current and future treatment options. *CNS Drugs* 2005;19:369-76.

Lebrun C, Le Page E, Kantarci O, ym. Impact of pregnancy on conversion to clinically isolated syndrome in a radiologically isolated syndrome cohort. *Multiple Sclerosis* 2012;18:1297-302.

Mantia LL, Vacchi L, Rovaris M, ym. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2013;84:420-6.

McDonald WI, Compston A, Edan G, ym. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.

Miller DH, Chard DT ja Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet neurol* 2012;11:157-69.

MS-tauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2012 [päivitetty 20.12.2012]. kaypahoito.fi

Oliveri RL, Valentino P, Russo C, ym. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998;50:1833-6.

Optic Neuritis Study G. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008;65:727-32.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, ym. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.

Polman CH, Reingold SC, Edan G, ym. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, ym. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.

PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504.

Ramagopalan S, Yee I, Byrnes J, ym. Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:793-5.

Runmarker B ja Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995;118:253-61.

Sicotte NL, Liva SM, Klutch R, ym. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol* 2002;52:421-8.

Siritho S ja Freedman MS. The prognostic significance of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;279:21-5.

Söderström M, Ya-Ping J, Hillert J ja Link H. Optic neuritis: prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings. *Neurology* 1998;50:708-14.

Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stuve O ja Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2013;9:267-76.

Tintore M, Rovira A, Rio J, ym. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis?. *Ann Neurol* 2005;57:210-5.

Tintore M, Rovira A, Rio J, ym. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis?. *Neurology* 2008;70:1079-83.

Toosy AT, Mason DF ja Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurology* 2014;13:83-99.

Tumani H, Hartung HP, Hemmer B, ym. Cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 2009;35:117-27.

Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007;61:14-24.

Zipoli V, Hakiki B, Portaccio E, et al. The contribution of cerebrospinal fluid oligoclonal bands to the early diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:472-8.